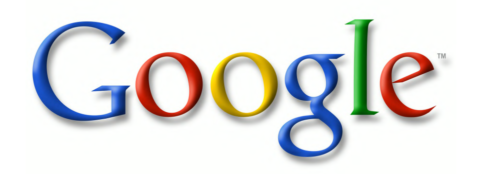




Hat die Gelatine einen Einfluss auf die Blutgerinnung?

Kritische und experimentelle Untersuchungen.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der Venia docendi in der Chirurgie

einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität

in

Heidelberg

vorgelegt von

Dr. Hermann Kaposi,

Assistenzarzt der chirurgischen Universitätsklinik.

Jena

Gustav Fischer

1904.


LANE
MEDICAL
LIBRARY
SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
SEMPER VIRENS
1885
LEVI COOPER LANE FUND

Hat die Gelatine einen Einfluss auf die Blutgerinnung?

Kritische und experimentelle Untersuchungen.

Habilitationsschrift
zur
Erlangung der Venia docendi in der Chirurgie
einer
hohen medizinischen Fakultät
der
Ruprecht-Karls-Universität
in
Heidelberg

vorgelegt von

Dr. Hermann Kaposi,
Assistenzarzt der chirurgischen Universitätsklinik.

Jena
Gustav Fischer
1904.

Sonder-Abdruck

aus den

„Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie."

Redigiert von

J. von Mikulicz und B. Naunyn.
Breslau Straßburg.

13. Band. 3. Heft.

Die zahlreichen Mitteilungen über glückliche Erfolge bei Anwendung der Gelatine in Fällen unstillbarer Blutungen aller Art beweisen die Bedeutung eines derartigen Mittels, denn gar mancher Kranke, bei dem eine schwere, chirurgisch nicht zugängliche Blutung auf keine Weise zum Stehen gebracht werden konnte, verdankt der Gelatine sein Leben. Dennoch fehlt es nicht an Stimmen, welche die Wirkung überhaupt leugnen und dem nach ihrer Ansicht zweifelhaften Erfolge die großen Gefahren der Embolie, der Tetanusinfektion u. a. entgegenhalten.

Es hängt dieser Widerspruch wohl vor allem damit zusammen, daß uns noch jede Kenntnis von der Wirkungsweise der Gelatine abgeht, und daß es bisher nicht gelungen ist, die Wirkung im Tierexperimente einwandsfrei zu demonstrieren. Aber selbst die skeptischesten Beobachter können die Fülle der günstigen klinischen Erfahrungen nicht hinwegleugnen; dazu sind diese zu zahlreich und die Autoren zu einwandsfrei, als daß man in allen Fällen von „Beobachtungsfehlern" sprechen oder das Aufhören der Blutung auf den Kollaps schieben könnte, in dem bekanntlich Blutungen spontan zum Stehen kommen.

Klinisch steht daher die Wirkung der Gelatine fest; um so auffallender mußte es sein, daß uns das Experiment am Tier so inkonstante Resultate ergab. Es ist, wie wir sehen werden, bisher von keinem Experimentator einwandsfrei nachgewiesen worden, daß Gelatine im Tierversuche wirkt. Es schien daher eine dankenswerte Aufgabe, der Gelatinefrage nochmals näherzutreten, die Experimente historisch und kritisch zu prüfen und neue, beweisende an ihre Stelle zu setzen.

Meine Versuche sind im Heidelberger pharmakologischen Institute ausgeführt, und ich bin Herrn Prof. Gottlieb, sowie Herrn Dr. Jakoby für ihre vielfachen Ratschläge zu größtem Danke verpflichtet.

Wenn wir zuerst die kasuistischen Erfahrungen der Klinik Revue passieren lassen, so wird uns diese Arbeit durch das ausgezeichnete Sammelreferat von v. BOLTENSTERN[1]) wesentlich erleichtert. Für die therapeutische Anwendung am Menschen kommt selbstverständlich niemals die intravenöse, sondern nur die örtliche Applikation der Gelatine in Anwendung, dann die Darreichung per os (per rectum) und die subkutane Injektion. v. BOLTENSTERN folgend, zähle ich von bekannt gewordenen Fällen auf[2]):

1. Oertliche Anwendung.

Am häufigsten Stillung von Nasenbluten durch Gaze, die mit Gelatine getränkt, und mit der die Nase tamponiert wurde, und zwar mit „fast augenblicklichem Erfolge, selbst wenn Hämophilie, Leukämie oder Arteriosklerose zu Grunde lag".

Ferner vaginale, intrauterine, hämorrhoidale Blutungen, Blutungen nach Zahnextraktionen, Schnittwunden der Finger, postoperative Larynxblutung, Gelenkblutung bei einem Hämophilen, Blasenblutungen, endlich auch eine Nachblutung aus der Leber nach Punktion eines Leberabscesses.

Im Tierexperiment wurden parenchymatöse Blutungen aus Leber- und Milzwunden durch einfache Applikation 10-proz. Gelatinelösung binnen 2 Minuten gestillt.

2. Innerliche Anwendung.

Per os mehrmals bei Magenblutungen infolge Ulcus rotundum; bei einem Hämophilen mit Nierenblutungen gab HAHN[3]) 200—250 g Gelatine, worauf die Blutung sofort stand. HESSE[4]) gab bei einem hereditär belasteten 8-jähr. Knaben mit Hämophilie täglich 200 g einer 10-proz. Gelatinelösung mit Beimengung von Himbeer- oder Zitronensaft. Die Darreichung mußte 6 Monate lang erfolgen (= 36 kg Gelatine!); eine vorhergegangene nur 4-wöchentliche Kur war erfolglos geblieben.

Bei Hämorrhoiden, bei Melaena neonatorum wurde teils per os, teils per rectum erfolgreich Gelatine gegeben.

Im ganzen wurde die Gelatine innerlich selten gereicht, weil sie

---

1) BOLTENSTERN, Ueber die Behandlung innerer Blutungen mit besonderer Berücksichtigung der Gelatineanwendung. Würzburger Abhandl., Bd. 3, Heft 5.

2) In Bezug auf Details sowie die Namen der Autoren muß auf die genannte Arbeit verwiesen werden.

3) HAHN, Münch. med. Wochenschr., 1900, No. 42.

4) HESSE, Therapie der Gegenwart, 1902, 9.

im Magen so verändert wird, daß ihre hämostatische Wirkung kaum zur Geltung kommen dürfte.

Um so häufiger sind die Mitteilungen über günstige Erfolge bei

3. subkutaner Anwendung.

Zahlreich sind die Berichte der Kliniken über den Effekt bei Lungenblutungen, und zwar auch bei schweren profusen und wiederholten Blutungen; „selten waren mehr als eine Injektion erforderlich" (CURSCHMANN, KLEMPERER) bei Haematemesis (CURSCHMANN u. a.), bei typhösen und anderen Darmblutungen, mehreren Fällen von Melaena neonatorum, bei Nieren- und Nierenbeckenblutungen. Ebenfalls zahlreich sind die Erfolge bei den Bluterkrankungen, bei Hämophilie, bei Purpura haemorrhagica, cholämischen Blutungen und überhaupt dort, „wo es sich um profuse, protrahierte, oft sich wiederholende Blutungen, namentlich auf der Grundlage einer Blutdissolution handelt".

Auch an unserer Klinik hatten wir mehrmals Gelegenheit, Gelatine zur Blutstillung zu benutzen, und zwar fallen die meisten Fälle in die Zeit vor der Einführung der Gelatina sterilisata MERCK. Bei lokaler Applikation, so z. B. in wenigen Fällen von Epistaxis, dann bei einem stark blutenden Ulcus carcinomatosum des Ohres war ein Erfolg unverkennbar.

Die subkutane Anwendung erfolgte bei Kranken mit schweren cholämischen Blutungen; nur bei einem dieser ist ein sicherer Erfolg zu konstatieren gewesen, bei den übrigen war der Erfolg zweifelhaft und der Exitus trat ein; allerdings waren es stets hochgradig kachektische Individuen, die viele Monate ikterisch gewesen waren.

Der positive Erfolg betraf eine 55-jähr. Dame, die seit $^1/_2$ Jahre intensiv ikterisch war, und die mehrere von Schüttelfrösten begleitete Gallenkoliken gehabt hatte. Bei der Operation wurde die Gallenblase verwachsen gefunden, eine größere Anzahl von Steinen extrahiert. 8 Tage nach der Operation trat eine schwere Nachblutung auf, es blutete aus dem Netz an mehreren Stellen; diese wurden umstochen, dann 2mal an diesem Tage 200 g 2-proz. (gewöhnlicher) Gelatine injiziert (also 8 g Gelatine). Die Blutung stand und wiederholte sich nicht mehr.

Gutes Resultat hatten wir ferner, und zwar mehrmals, in demselben Falle von Hämophilie.

Es betraf ein 14-jähr. Mädchen, hereditär belastet, das eben die Periode bekommen hatte; die 1., 2. und 3. war sehr stark, die 4. aber so heftig, und zugleich von Nasenbluten begleitet, daß Pat. in die Klinik gebracht wurde. Das Mädchen war hochgradig ausgeblutet, Puls kaum fühlbar. Hämoglobingehalt betrug 20 Proz., keine Leukocytose. Es trat am Aufnahmetage Nasenbluten und Vaginalblutung auf. Neben Nasen- und Vaginaltamponade wurde in den nächsten Tagen 200 ccm 2-proz. Gelatinelösung

subkutan injiziert, daneben aber Secale cornutum gegeben, worauf nicht nur die Blutung stand, sondern Pat. sich rasch so erholte, daß sie nach 4 Wochen wesentlich gekräftigt entlassen werden konnte. Zu Hause wurde sie nicht weiter mit Gelatine behandelt. Nach 2 Monaten kam sie wieder wegen einer heftigen Menstrualblutung. Nebst Secale cornutum, Tamponade, gab man 2mal 100 ccm 2-proz. Lösung von Gelatine. Wieder stand die Blutung, Pat. wurde gebessert entlassen. Sie starb nach $^1/_2$ Jahre zu Hause an profuser Blutung bei der wieder eingetretenen Periode. Aerztliche Hilfe war aber erst am letzten Tage eingeholt worden.

Endlich war der günstige Erfolg unverkennbar bei einer schweren, mehrmals sich wiederholenden Nachblutung nach gewöhnlicher Kolporrhaphie.

Es handelte sich um eine 32-jähr. Frau, die zwar anämisch war, in deren Anamnese aber von Hämophilie nichts nachgewiesen werden konnte. Nach einem Partus war ein Dammriß zurückgeblieben, der nicht genäht wurde, und der nach einer weiteren Geburt zum Totalprolaps mit Cystocele nnd Rectocele führte. Die sonst ungestörte Operation bestand in vorderer und hinterer Kolporrhaphie mit Dammplastik. Am 2. und 4. Tage post operationem trat heftige Nachblutung auf, die aber auf Gelatineeinspritzung (2mal 100 ccm 2-proz.) stand. Infolge der Vaginaltamponade waren die Nähte geplatzt, und so mußte nach 14 Tagen Sekundärnaht gemacht werden. Aber auch nach dieser trat heftige Nachblutung auf. In 3 Tagen 2mal je 200 g 2-proz. Gelatinelösung stillte die Blutung definitiv.

Die Gelatina sterilisata Merck wurde seit 1 Jahr vereinzelt benützt. Lokal war ihre Wirkung ziemlich identisch der früher angewandten gewöhnlichen Gelatine. Subkutan ist mir speziell ein Fall von schwerer Magenblutung in Erinnerung, die bei Lösung des Murphy-Knopfes nach Gastroenterostomieoperation auftrat, und die nach Injektion von 2 Tuben (= 8 g) Erfolg zu haben schien. Allerdings war schon schwerer Kollaps eingetreten. Im ganzen sind unsere Erfahrungen mit der genannten Gelatina sterilisata nicht allzu groß.

Der Erfolg bei der Behandlung der Aneurysmen ist ein sehr zweifelhafter und soll hier nicht weiter besprochen werden.

Diese vielen, sicher schon mehrere Hundert Fälle betragenden klinischen Beobachtungen beanspruchen unser ganzes Interesse und lassen einen Zweifel an ihrer Richtigkeit höchstens bei manchem Einzelfalle berechtigt erscheinen. Für die Tatsache der Wirksamkeit der Gelatine spricht auch seine Geschichte. Es ist ein „altes“ Blutstillungsmittel. Nach v. Boltenstern soll schon in den ältesten Zeiten der Leim als hämostatisches Mittel gegolten haben: „Im Anfang des vergangenen Jahrhunderts ist diese Verwendung des Leimes empfohlen worden. Hecker (1888) rühmte nach Zibell eine Auflösung von Hausenblase bei Nasenbluten und Mutterflüssen. Osiander bezeichnet als Volksarzneimittel bei Blutungen nach Verwundungen den warmen Tischlerleim, welcher auf die blutende Wunde gestrichen wird.“

Von Interesse ist auch, was wir von der Verwendung der Gelatine in Japan und China lesen [ich zitiere wörtlich][1]).

„Die Anwendung der Gelatine als Haemostaticum ist nicht neueren Datums. In der europäischen Literatur findet sie sich erst im Anfange und Mitte des vorigen Jahrhunderts erwähnt; in China dagegen ist schon im Anfange des 3. Jahrhunderts n. Chr. Gelatine als Haemostaticum vielerlei in Gebrauch. So findet sich in dem — wenigstens in China und Japan — berühmten Buche San-Han-Ron (eine Art von Pathologie und Therapie) des damals in China angesehenen Arztes Chian Chiyun Kiyon, zwischen 204 und 219 n. Chr. chinesisch geschrieben, Gelatine als Haemostaticum bei Blutungen aller Art empfohlen. Auch in der japanischen alten Literatur finden sich viele Mitteilungen über dasselbe Thema.

Da, wie bekannt, die japanische Medizin im Altertum aus China eingeführt wurde, so ist natürlich in Japan die Gelatine als Haemostaticum etwas später in Gebrauch genommen, mit großer Wahrscheinlichkeit seit ca. 1000 Jahren. Die Gelatine heißt chinesisch O-Kiu, japanisch Nikawa (d. h. Lederdekokt). Solcher Nikavasorten gibts in Japan viele; gewöhnlich bereitet man sie aus Bos taurus (Rindsleder).

In China und Japan war die subkutane und intravenöse Anwendung unbekannt; hauptsächlich war die Gelatine in Wasser gelöst, seltener in Pulverform angewandt, z. B. zu Einblasungen bei Nasenblutungen.

Chinesen und Japaner brauchten sie bei Lungenblutungen (Hämoptoë), Magenblutung, Blutungen aus dem Urogenitalapparate, der Gebärmutter (besonders bei Abortus), dem Darm mit dem Mastdarm, bei Anämie, und zwär nicht rein, sondern meist mit verschiedenen Droguen versetzt, in ziemlich großen Dosen. So z. B. Gelatine und Coptis brachypetala etc., Pulver aus dem Horn des Nashorns . . .

Außerdem brauchen die Chinesen und Japaner die Gelatine als Stärkungs- und Blutbereitungsmittel, ähnlich dem Eisen . . .“

Das lange vergessene Mittel hat dann 1896 Carnot zur lokalen Anwendung empfohlen. Im gleichen Jahre haben Dastre und Floresco ihre Experimente über intravenöse Einspritzung veröffentlicht und 1897 haben Lancereaux und Paulesco Versuche über subkutane Applikation publiziert. Aber wie bereits eingangs kurz erwähnt wurde, fanden die Resultate der Tierexperimente vielfachen Widerspruch; bald folgten bestätigende, bald ganz negative Veröffentlichungen, und so kam es, daß eine Reihe von Forschern auf Grund der Tierversuche trotz der sichergestellten Wirkung bei klinischen Fällen, der Gelatine jeden beschleunigenden Einfluß auf die Blutgerinnung absprachen.

---

1) Dr. Y. Miura, Beiträge zur Geschichte der Gelatıne als Haemostaticum. Centralbl. f. Chir., 1902, No. 9

Wie ist nun diese Differenz der klinischen Tatsachen mit dem Tierexperiment zu deuten?

Ich hoffe in folgendem eine befriedigende Erklärung geben zu können, muß aber dazu auf die ersten Versuche von DASTRE und FLORESCO, sowie auf die Experimente der anderen Forscher etwas genauer eingehen.

CARNOT hatte zwar schon 1896 die Gelatine als lokales Haemostaticum wieder empfohlen, fand aber zunächst keine weitere Beachtung. DASTRE und FLORESCO, welche den eigentlichen Anstoß zum weiteren Ausbau der Gelatinefrage gaben, machten nun, wie das Studium der Originalarbeiten [1]) lehrt, die Entdeckung von der Wirksamkeit der Gelatine bei intravenöser Anwendung nur zufällig. Nach Abschluß gleich zu erwähnender Vorstudien über natürliche und künstliche Gelatineverdauung wollten sie den Einfluß der Gelatine auf den Stoffwechsel untersuchen und machten zu diesem Zwecke unter anderem Gelatineinjektionen in die Blutgefäße. Sie suchten dann in den diversen Exkreten des Tieres nach der Gelatine oder ihren Stoffwechselprodukten. Bei diesen Einspritzungen beobachteten sie nun das fast momentane Gerinnen des Blutes und verfolgten dieses Phänomen in zahlreichen Versuchen.

Nicht allein die Gerinnungsversuche, auch die genannten Vorversuche sind für unsere Frage von großem Interesse. In der erstgenannten Arbeit verfolgten DASTRE und FLORESCO den Zweck, einen Vergleich anzustellen zwischen der natürlichen und der künstlichen Gelatineverdauung besonders beim Zusammenbringen der Gelatine mit neutralen Salzlösungen. Die Eigenschaften der Gelatine werden zunächst besprochen. Sie erstarrt nur in mehr als 1-proz. Lösung. Ich zitiere wörtlich: „Die Lösung ist um so starrer, je konzentrierter sie ist, und der Erstarrungsprozeß geht um so rascher vor sich, je höher prozentig die Lösung ist, so daß man ungefähr aus der Erstarrungszeit einen Schluß auf den Konzentrationsgrad der Lösung ziehen darf. Z. B. eine 1-proz. Lösung von 40° auf 22° abgekühlt, erstarrt erst in 50 bis 70', eine 2,5-proz. in 40—50', eine 5-proz. in 20—30'.

Dieses Erstarren bei Abkühlung einer Gelatinelösung ist das für uns sinnfälligste und zugleich charakteristische Symptom der Gelatine. Geht die Gelatine Modifikationen ein, so ist das auffallendste Zeichen der Spaltungsprodukte der Verlust der Erstarrungsfähigkeit (la perte de la faculté de se gélifier). DASTRE und FLORESCO erörtern weiter, daß man solche Modifikationen aus der Gelatine erhalten könne

1) DASTRE u. FLORESCO, Arch. de physiol., 1895, p. 701, und ebenda 1896, p. 402.

1) durch Magenverdauung;
2) Pankreasverdauung;
3) durch Fäulnis;
4) Einfluß von Mikroorganismen;
5) hohe Temperaturen.

Die Produkte, welche durch die vorgenannten Prozeduren aus der Gelatine entstehen, lassen sich in völlige Analogie bringen mit den Spaltungsprodukten der sonstigen Eiweißkörper. DASTRE und FLORESCO stellen folgende Tabelle auf:

Gelatine	Proto-gelatose	Deutero-gelatose	Gelatine-peptone
erstarrbar	nicht e.	nicht e.	nicht e.
wird durch Ammonsulfat gefällt	do.	do.	do.
wird durch gesättigte Kochsalzlösung gefällt	idem, aber unvollständig	nicht gefällt	nicht gefällt
gefällt durch Kochsalz + 30-proz. Essigsäure	idem	nicht gefällt	nicht gefällt
gefällt durch Platinchlorür	idem	nicht gefällt	nicht gefällt

Es gelingt also, die Gelatine von ihren nicht erstarrenden Spaltungsprodukten zu differenzieren. Von allen Methoden, solche Spaltungsprodukte zu erzielen, interessiert uns am meisten Punkt 5, die Einwirkung hoher Temperaturen, denn durch solche sterilisieren wir ja die Gelatine vor ihrer Anwendung zur Blutstillung.

Zu diesem Punkt 5 bemerken DASTRE und FLORESCO wörtlich: „Il suffit de chauffer un instant la solution de gélatine a la température de 140° en tube scellé ou dans l'autoclave pour lui faire perdre définitivement la faculté de se prendre en gelée par le refroidissement. La même chose se produit (d'après HOFFMEISTER) lorsque l'on maintient à l'ebullition la solution de gélatine à la pression ordinaire, pendant 24 heures."

Also Erhitzen der Gelatine bei über 100° im Autoklaven, oder Kochen durch 24 Stunden verändert die Gelatine zur nicht erstarrbaren Gelatose. Es drängt sich wohl von selbst die Frage auf, ob dieser Mangel der Erstarrungsfähigkeit von Einfluß auf die Eigenschaft der Gelatine ist, die Blutgerinnung zu beschleunigen, und ich werde noch zu zeigen haben, daß dies in der Tat der Fall ist.

Auf den zweiten Teil der Arbeit von DASTRE und FLORESCO, worin sie zeigen, daß gewisse Neutralsalze ähnlich der Verdauung auf Gelatine wirken und sie in Gelatose verwandeln, so daß sie geradezu von einer Digestion saline sprechen, brauche ich als nicht hierhergehörig nicht einzugehen. Dies war die Vorarbeit zu Stoffwechseluntersuchungen, in deren Verlaufe DASTRE und FLORESCO auf die rapide Blutgerinnung bei intravenöser Einspritzung aufmerksam wurden. Diese Entdeckung wurde nun eifrig verfolgt und durch zahlreiche Ex-

perimente zu sichern gesucht. Die Versuche der genannten Autoren wurden das Paradigma für die Nachprüfenden. Mit geringen Modifikationen und Verbesserungen haben alle folgenden Experimentatoren eine ähnliche Versuchsanordnung gewählt: Gelatine wurde intravenös, später (durch LANCEREAUX und PAULESCO angebahnt) auch subkutan injiziert und aus einer Arterie, in welche eine Kanüle eingebunden wurde, das Blut entnommen, oder man setzte das Blut erst in vitro der Gelatine zu. Immer wurde die Zeit bestimmt, welche das der Ader entnommene Blut brauchte, um zu gerinnen, und aus den Differenzen vor und nach Gelatineanwendung wurden dann die Schlüsse gezogen. Daß diese Schlüsse viele Fehlerquellen aufweisen, soll sogleich gezeigt werden.

DASTRE und FLORESCO injizierten an Hunden und Kaninchen von einer 5-proz. Lösung ihrer Gelatine in Kochsalz so viel in die Tibialisvene, daß 8 dg auf 1 kg Tier kamen. Die Injektion erfolgte mit dem „Thermostat injecteurs“ bei Körpertemperatur. Aus der Arteria cruralis wurde mit dreiteiliger Kanüle das Blut entnommen. Aus der einen floß es in Gelatinelösung, aus der zweiten in physiologische Kochsalzlösung, und aus der dritten unvermischt; die erste Probe gerann am raschesten. Oder es wurde vor der Gelatineinjektion das Blut „nativ“ auf seine Gerinnungszeit geprüft, und dann das aus derselben Kanüle fließende Blut nach der Injektion ebenfalls. Läßt sich gegen die erstgenannte Versuchsanordnung schon das einwenden, was SACKUR ihr vorwarf, daß „bei dem kleinen Kaliber der dreiteiligen Kanüle leicht schon innerhalb derselben Gerinnselbildung sich einstellen könnte“, so gilt dies noch viel mehr für die zweite Versuchsreihe. Bei Verwendung derselben Kanüle vor und nach der Gelatineinjektion läßt sich ein Zurückbleiben von Blutgerinnseln gar nicht vermeiden, und die müssen den Versuch stören. Aber man könnte wohl sagen: Bei der Anordnung mit der dreiteiligen Kanüle gerinnt das in die Gelatinelösung fließende Blut doch am schnellsten, da sind ja für alle 3 Röhren dieselben Versuchsfehler vorhanden?

Sehen wir uns die von den Autoren angegebenen Zeiten an.

Tube A (natives Blut). Beginn der Gerinnung nach 6′ 20″; vollendet nach 13′ 20″.

Tube B (Kochsalz). Beginn der Gerinnung nach 5′ 20″; vollendet nach 10′ 20″.

Tube C (5-proz. Gelatine). Beginn der Gerinnung nach 4′; vollendet nach 8′.

Das ergibt eine Differenz von 2′ 20″ für den Beginn, und von 5′ 20″ für das Ende der Gerinnung in Bezug auf das native Blut, aber in Bezug auf das Kochsalzblut nur 1′ 20″, resp. 2′ 20″; und daraus schließen DASTRE und FLORESCO, das Blut in Gelatine gerinne beaucoup plus rapidement! Diese geringe Zeitdifferenz beweist

mit Rücksicht auf die später zu besprechenden Schwankungen in der Norm nicht einwandfrei genug die Wirksamkeit der Gelatine, und so erscheint es begreiflich, daß dieser „Grundversuch" der genannten Autoren viele Nachuntersucher nicht überzeugt hat.

Beweisend erscheint mir hingegen der Antagonismus der Wirkung von Pepton Witte und Gelatine, den Dastre und Floresco auch festgestellt haben, in der Hoffnung, auf diesem Wege eine Erklärung für die Art der Gelatinewirkung zu bekommen. Es zeigte sich, daß Blut, welches durch 0,80 g Pepton per Kilogramm Tier ungerinnbar gemacht worden war, seine Gerinnbarkeit schon bei nachheriger Injektion von 0,4 g Gelatine pro Kilogramm Tier wieder erlangt hatte. Eine Erklärung für die Gelatinewirkung vermochten die Autoren uns zwar aus dieser Tatsache des Antagonismus nicht zu geben. Genau wissen wir ja auch heute nicht, wieso Pepton gerinnungshemmend wirkt; daß Beimengungen der Albumosen, und nicht die Albumosen selbst im sogenannten Pepton die wesentliche Rolle dabei spielen, haben Spiro und Ellinger gezeigt. Der Antagonismus beweist aber meiner Ansicht nach einwandfrei, daß Gelatine eine Wirkung auf die Blutgerinnung ausüben muß.

Merkwürdigerweise sind diese Versuche, die gerinnungsbefördernde Eigenschaft der Gelatine durch ihre Gegenwirkung gegenüber gerinnungshemmenden Agentien zu prüfen, nicht weiter verfolgt worden. Vielmehr findet man als Kriterium der Wirkung oder Nichtwirkung der Gelatine bei allen Experimentatoren (mit Ausnahme von Gebele) die vor und nach der Injektion von Gelatine kontrollierte Gerinnungszeit aufgestellt. Und auf Grundlage der Gerinnungszeit haben Camus und Gley [1]) der Gelatine jede Wirkung abgesprochen, Lancereaux und Paulesco [2]) sie wieder zu beweisen gesucht, so haben auch die italienischen Forscher Gaglio [3]) eine geringe Beschleunigung, Moriani [4]) bei seinen intravenösen und subkutanen Einspritzungen und Giordano [5]) bei lokaler Applikation auf Leberwunden keine Beschleunigung der Gerinnung zu konstatieren vermocht. Von russischen Forschern hat Dobrochotow [6]) ebenfalls aus der Beobachtung der Gerinnungszeit sogar eine Verlangsamung der Blutgerinnung herauslesen wollen, und von Deutschen hat Sackur [7]) in seinen Experimenten auch keine auffallende Verkürzung der Gerinnungszeit erhalten können, Sorgo hat große Mesenterialvenen abgebunden und vor und nach der Gelatineinjektion die Gerinnungszeit bestimmt.

Jedoch haben sich auch hier schon ohne Injektion nach wenigen

1) Camus et Gley, Arch. de physiol., 1897, p. 764.
2) Lancereaux et Paulesco, Bull. de l'acad. de Paris, 1897.
3) 4) 5) Gaglio, Moriani, Giordano, zit. nach Centralbl. f. Chir., 1901.
6) Dobrochotow, zit. nach Centralbl. f. d. Grenzgeb., 1900, p. 841.
7) Sackur, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 8, p. 188.

Minuten die ersten Anfänge der Gerinnung gezeigt. GEBELE hat zur Kontrolle der Gerinnungszeit noch die in der Zeiteinheit (10") vor und nach der Injektion aus der Arterie fließenden Blutmengen aufgefangen und gewogen und unter bestimmten noch zu erläuternden Bedingungen (gewisser Grad von Anämie) positive Resultate erhalten.

Erst vor kurzer Zeit ist eine Arbeit von L'ABBÉ und FROIN [1]) erschienen, die auf Grund höchst mangelhafter Beobachtungen und Experimente der Gelatine ganz kategorisch jeden Wert absprechen will. Zur Charakteristik der Schlüsse, welche die Autoren aufstellen, möchte ich die Arbeit kurz referieren. Einleitend bemerken sie, daß nichts schwieriger sei, als den therapeutischen Effekt einer Medikation bei der Blutstillung zu beurteilen, denn jede Blutung stünde schließlich von selbst. Man könne überhaupt den Wert eines neuen Mittels nur schwierig bemessen, da jedes neue Medikament von seiten derjenigen, die damit experimentierten, stets günstig beurteilt werde (!). Die Erfahrungen der Autoren erstreckten sich nun auf 5 klinische Fälle und 5 (!) Versuche an Kaninchen. Bei den klinischen Fällen wurden 1-proz. Lösungen verwendet, und zwar, kurz zusammengefaßt, bei folgenden.

Bei einer Purpura haemorrhagica . . . in 5 Tagen 3mal 50 ccm der Lösung.

Bei einer tuberkulösen Hämaturie . . . 4mal 50 ccm in 4 Tagen; am 5. 180, am 6. 100 ccm.

Bei einem Icterus gravis in 2 Tagen je 100 ccm.

Bei einer Typhusblutung 1 Injektion à 100 ccm.

Bei einem Aneurysma der Aorta vom 17. Dez. bis 20 Jan. 17 Injektionen à 50 ccm.

Die Tierversuche sind:

Kaninchen I—IV 10 ccm einer 2-proz. Lösung einmal injiziert.

Kaninchen V 2mal 5 ccm derselben Lösung.

Und aus diesen Erfahrungen heraus schließen die Autoren folgendermaßen: „Aus unseren Beobachtungen (5) und Experimenten (5) folgt, daß die subkutanen Injektionen von Gelatinelösung nicht den geringsten Effekt auf die Gerinnung des Blutes und die Stillung einer Blutung haben. Gelatine wird nicht resorbiert. Wenn man dagegen hält, daß die Einspritzungen schmerzhaft sind, daß man mehrmals nach denselben Tetanus gesehen hat, so kann man nur wünschen, die Gelatine aus der Reihe unserer Blutstillungsmittel auszustoßen."

Aus derartigen „klinischen Beobachtungen" und „Experimenten", welche nicht nur in ganz ungenügender Zahl, sondern vor allem mit viel zu geringen Mengen Gelatine angestellt sind, in einer so wichtigen

---

1) L'ABBÉ et FROIN, Presse med., 1903, No. 40.

Frage ein Urteil abgeben zu wollen, kann wohl nicht scharf genug getadelt werden.

Neue Erfahrungen über die Gelatinefrage haben wir durch die Arbeiten von Sackur[1]) und Gebele[2]) gewonnen; sie müssen noch mit einigen Worten gestreift werden, ehe ich meine eigenen Versuche beschreibe.

Sackur hat den Versuchsfehler von Dastre und Floresco, der eine und dieselbe Kanüle zur Blutentnahme anwandte und dadurch möglicherweise schon im Röhrchen Gerinnung bekam, ausgeschaltet, dadurch, daß er stets eine frische Glaskanüle in die Carotis einband und zwar bei jeder neuen Blutentnahme mehr zentralwärts; so kam das Röhrchen auch stets an eine intakte Gefäßwand zu liegen. Er entnahm ferner, um den Einfluß der Anämie auszuschalten, nur wenige Tropfen Blut, nicht wie die französischen Autoren 8—10 g. Als Kriterium der erfolgten Gerinnung galt ihm allerdings auch die mit der Uhr kontrollierte Gerinnungszeit.

Von seinen Resultaten interessiert uns, daß er außerhalb des Tierkörpers (in vitro) negative Resultate bekam, bei *intravenöser* Injektion ebenfalls, bei *subkutaner* Injektion bei 5 Kaninchen 3mal positive, 2mal negative, bei Hunden aber nur negative Resultate hatte.

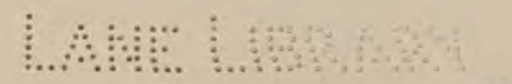
Nach Sackurs Untersuchung wäre daher der Wert der Gelatineinjektion ein sehr problematischer. Volle Beachtung verdient seine Beobachtung der Gefäßverlegungen. Da alle Tiere nach *intravenöser* Gelatineinjektion starben, so hat Sackur mit der im Breslauer pharmakologischen Institute geübten Methode der Selbstfärbung der Tiere durch intravenöse Indigokarminlösung und nachheriger Ausspülung mit physiologischer Kochsalzlösung auf solche Gefäßverlegungen gefahndet und dieselben auch sichtbar gemacht. Es zeigte sich, daß in Lungen, Nieren, dem Herzen, aber auch in anderen Organen solche Gefäßverstopfungen in der Tat bestanden.

Aber auch bei subkutaner Gelatineinjektion konnte Sackur die Gefäßverlegungen bei Hunden in einigen Fällen nachweisen, bei Kaninchen hingegen nicht. Sein Verdienst ist es ferner, zuerst unter dem Mikroskop die Veränderungen des Blutes bei Gelatinezusatz verfolgt zu haben. Die Bilder, die er beschreibt, kann ich durchaus bestätigen; ich werde bei Beschreibung meiner Experimente darauf zurückkommen müssen.

Gebele verdanken wir endlich die weitere Tatsache, daß die Gelatinewirkung erst eklatant im Experiment nachweisbar wird, wenn wir dem Tiere eine bestimmte Menge Blut entziehen. Dies entspricht auch mehr den Tatsachen am Krankenbette, wo wir es fast stets mit ausgebluteten

---

1) Sackur, l. c.
2) Gebele, Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 24.



und schwer Anämischen zu tun haben. Gebele hat gezeigt, daß zwar mit der Zunahme der Anämie das Blut an und für sich rascher gerinnt, daß diese Beschleunigung aber höchstens 10 Proz. beträgt, während sie bei Gelatinezusatz 40—50 Proz. ausmacht. „Die Blutverluste müssen $^1/_4$—$^1/_5$ des Gesamtblutes ausmachen, wenn die Gelatine prompt wirken soll, was ja in praxi oft zutrifft.“ Zur Bestimmung der Gelatinewirkung diente Gebele, wie bereits erwähnt, sowohl das Ablesen der Gerinnungszeit, als das Wägen der in gleichen Zeiten ablaufenden Blutmengen.

Eigene Versuche.

Die schwankenden Resultate der vorstehenden experimentellen Untersuchungen und ihre Differenz mit den Erfahrungen der Klinik mußte sofort auffallen; sie mußten eine gemeinsame Ursache haben, und die konnte nur in der Unsicherheit liegen, die Gerinnungszeit präzise zu fixieren. Es steht uns nämlich keine exakte Methode zur Verfügung, um den Zeitpunkt der Gerinnung zu bestimmen und die Zeiten. welche wir schon bei normalem Blute ohne Gelatinezusatz gewinnen, schwanken in so gewaltigen Grenzen, daß ein Zeitunterschied von 5—10 Minuten nicht den geringsten Wert für uns haben kann.

Vergleichen wir nur die Zeiten bei der Gerinnung des **„nativen“** Blutes, welche Dastre und Floresco und Sackur, sowie Gebele, die ja am exaktesten gearbeitet haben, uns angeben:

Dastre und Floresco: Beginn 6' 20", vollendet 13' 20".
Sackur: Beginn 2' 45", vollendet 3' 45" (im Wasserbad).
Sackur: Beginn 6' 05", vollendet 8' 55" (bei Zimmertemperatur).
Gebele: Beginn 7' 40", vollendet $14^3/_4$'.

Also schon bei unverändertem Blute Differenzen von 5 bis 10 Minuten!

Vergleichen wir damit die Zeiten nach Gelatinezusatz:

Dastre und Floresco: Beginn 4', vollendet 8'[1]).
Sackur: Beginn 1' 30"' vollendet 2' 10" (im Wasserbad).
Sackur: Beginn 2' 35", vollendet 4' 35" (bei Zimmertemperatur).
Gebele: Beginn $1^1/_2$', vollendet 4'.

Nehme ich dazu die Erfahrungen, die ich bei meinen Versuchen (über 50 Kaninchen) gewonnen habe, und die mir Gerinnungszeiten von 3—15' bei nativem Blut ergaben, so braucht es wohl keines weiteren Beweises mehr, daß unsere Methode, die Gerinnungszeiten zu bestimmen, eine ungenaue sein muß. Die Zeiten, welche wir bis zu vollendeter Gerinnung erhalten, stehen in geradem Verhältnis zur Menge

1) Als Beginn der Gerinnung wird allgemein das erste Sichtbarwerden von Fibrinflocken im Gefäß bezeichnet; als vollendet, wenn man dasselbe umkehren kann, ohne daß noch ein Tropfen abfließt.

des entnommenen Blutes und zur Weite des Gefäßes, in dem wir das Blut auffangen, d. h. je größer die entnommene Blutmenge ist, und je weiter das Kaliber des Röhrchens, in welches wir das Blut fließen lassen, um so mehr Zeit vergeht bis zur vollendeten Gerinnung.

Da ich mir also klar gemacht hatte, daß die alte, oft versuchte Methode keine sicheren Resultate ergeben konnte, so mußte ich einen neuen Weg einschlagen. Ich suchte nach einem Mittel, das Blut des Experimentaltieres intra vitam ungerinnbar zu machen; wenn dies gelang und wenn ich dann Gelatine, sei es intravenös, sei es subkutan, dem Tiere zuführte und das Blut wurde dadurch gerinnbar, so wäre eine Wirkung der Gelatine zweifellos erwiesen. Solche, die Gerinnung aufhebende, Mittel kennen wir eine große Zahl: Die Albumosen, z. B. Pepton Witte resp. die diesen anhaftende gerinnungshemmende Substanz, gallensaure Salze, Oxalate, Neutralsalze der Alkalien und Erden, niedrige Temperaturen, den Blutegelextrakt, Aalblutserum, Krebsmuskelextrakt, Extrakte aus den verschiedensten Organen (Leber, Eingeweide etc.) u. a.

Von diesen Mitteln haben, wie wir sehen, Dastre und Floresco schon das Pepton Witte benützt; für länger dauernde Versuche ist es nicht gut verwendbar, weil es den Blutdruck so stark herabsetzt, daß die Tiere zu Grunde gehen, die anorganischen Salze wirken nur kurze Zeit, zerstören die Blutkörperchen, Oxalsäure macht durch Fällung der Kalksalze schwere Störungen des Blutes. Meine ursprüngliche Absicht, in Anlehnung an die Blutdissolution bei schwer Ikterischen Tiere cholämisch und damit hämophil zu machen, scheiterte an der Erwägung, daß die Tiere vorher zu Grunde gehen würden. Ich wandte mich daher dem Blutegelextrakt zu, dessen gerinnungshemmende Wirkung bekanntlich von Haycraft [1]) zuerst festgestellt wurde, und dessen Eigenschaften zuletzt Pekelharing [2]) genau studiert hat. Es traf sich gerade günstig, daß Friedrich Franz [3]) in Göttingen zur selben Zeit den wirksamen Bestandteil des medizinischen Blutegels isolierte. Er gewann ihn „aus dem vordersten Teile des Körpers, aus dem Schlundring samt dem anhaftenden Muskelgewebe, vor allem der Mundlippe.“ Nach mühsamen, hier nicht weiter zu erörternden Versuchen fand er, daß durch Zerkleinern der Mundteile des Tieres, Verreiben mit Sand und Extrahieren mit Chloroform die Substanz sich rein isolieren lasse. Dieses Präparat bringt die Fabrik E. Sachsse in Leipzig [4]) unter dem Namen Hirudin

---

1) Haycraft, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm., Bd. 18, 1884, p. 209.

2) Pekelharing, Untersuchungen über Fibrinferment. 1892.

3) Friedrich Franz, Ueber den die Blutgerinnung aufhebenden Bestandteil des medizinischen Blutegels. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm., Bd. 49, Heft 4 u. 5.

4) Ich kann nicht umhin, an dieser Stelle den Herren der Fabrik meinen Dank für ihr stets coulantes Entgegenkommen auszusprechen. Die

in bequemer Form in Glastuben eingeschmolzen in den Handel. Mit dieser Substanz habe ich meine Versuche gemacht.

Das Hirudin besteht aus grauen bis braunroten, glänzenden Schüppchen und Plättchen. Es löst sich in physiologischer Kochsalzlösung vollständig zu einer leicht opalisierenden Flüssigkeit.

Nach der Vorschrift der Fabrik, welche die Wirksamkeit des jeweilig frisch dargestellten Präparates vor der Versendung im Göttinger pharmakologischen Institute prüfen läßt, ist 0,1 g der Substanz in 25 ccm Kochsalzlösung zu lösen. Ein Milligramm der Substanz vermag 5 ccm Blut ungerinnbar zu machen, also 0,1 g 500 ccm Blut. Bei meinen Versuchen nahm ich nun stets die im Versuchstiere enthaltene Blutmenge auf $^1/_{10}$ des Gesamtgewichtes an (eher zuviel, da andere Autoren die Blutmenge mit $^1/_{11}$—$^1/_{13}$ des Gewichtes berechneten). Hatte ich z. B. ein Kaninchen von 2000 g, so wurde das Blut auf 200 g geschätzt und 0,04 Hirudin = 10 ccm der Lösung injiziert, also 1 ccm der Lösung = 20 ccm der angenommenen Blutmenge gesetzt.

Zu jeder der zu schildernden Versuchsreihe wurden 15—20 Kaninchen benützt.

Versuche mit Hirudin allein.

Bevor ich an die Prüfung des Antagonismus der Gelatine gegenüber ungerinnbar gemachten Blute ging, mußte die Zeit ausprobiert werden, innerhalb welcher die gerinnungshemmende Wirkung des Hirudins eine absolut sichere ist. Die Versuche wurden stets so ausgeführt, daß in eine oder meistens in beide Karotiden Glaskanülen, in die Vena jugularis aber eine sogenannte (mit Kochsalz zu füllende) Venenkanüle eingebunden wurde. Durch die Vene wurde die Substanz (Hirudin, Gelatine) dem Kreislauf zugeführt, aus den Karotiden wurde das Blut in bestimmten Zeitabschnitten in kleinen, $^1/_2$ cm im Durchmesser haltenden Reagenzröhrchen in Menge von 2—3 ccm entnommen. In beide Karotiden abwechselnd wurden die Kanülen deshalb eingebunden, um den Einfluß des im Gefäß stagnierenden Blutes auf die Gerinnung der nächsten Probe auszuschließen. Es wäre aber in keinem Falle, wo ich mit Hirudin allein arbeitete, nötig gewesen, denn wenn auch aus einer Kanüle in einer halben Stunde 8—10 Proben Blut entnommen waren, so blieb das Blut dennoch völlig flüssig, und beim Entfernen der Kanüle aus der Ader floß das in der Kanüle gebliebene Blut, ohne irgend eine Spur von Gerinnsel darin zu lassen, glatt ab.

Ich fand nun zunächst, daß tatsächlich die oben angegebene Menge von 0,02 des von mir angewandten Hirudinpräparates (= 5 ccm Lösung) genügten, um nach der Injektion etwa 100 ccm Blut innerhalb des

---

Substanz hat mich nie im Stich gelassen. Der Preis, der anfangs 10 M. für 0,1 g betrug, hat sich schon auf 8 M. ermäßigt und dürfte noch billiger werden.

Organismus ungerinnbar zu machen, so daß entnommene Blutproben lange ungeronnen bleiben. Die Wirkung beginnt sofort nach der Injektion, sicher ist schon das in der ersten Minute entnommene Blut dauernd ungerinnbar.

Nur das in der ersten halben Stunde nach der Einspritzung der Carotis entnommene Blut bleibt stundenlang ungerinnbar. Das nach dieser Zeit untersuchte Blut zeigt zwar eine Verlängerung der Gerinnungszeit, die auch am anderen Tage noch nachweisbar ist, die aber ganz inkonstant ist, bald eine Stunde, bald nur 10—15 Minuten beträgt, mit der jedenfalls nicht gerechnet werden darf.

Nur das in der ersten halben Stunde post injectionem aufgefangene Blut darf also für die Beurteilung des Antagonismus der Gelatine berücksichtigt werden.

Aus den zahlreichen Versuchen wähle ich folgende besonders charakteristische aus:

Kaninchen XIII. Gewicht 2000 g. Normales Blut entnommen 6^h 20'; geronnen 6^h 25' bis 6^h 28'. Hirudin 0,04 (= 10 ccm Lösung) 6^h 23'.

No. d. Probe	Zeit	Entnommen nach	Bemerkungen
1	6^h 24'	1' nach der Injektion	Alle Proben nach 24 Stunden völlig flüssig
2	6^h 30'	7' " " "	
3	6^h 35'	12' " " "	
4	6^h 40'	17' " " "	
5	6^h 46'	23' " " "	
6	6^h 50'	28' " " "	

oder

Kaninchen XLI. Gewicht 1550 g. Normales Blut entnommen 3^h 27'; geronnen 3^h 33' bis 3^h 36'. Hirudin 0,032 (= 8 ccm Lösung) 3^h 29'.

No. d. Probe	Zeit	Entnommen nach	Bemerkungen
1	3^h 31'	2' nach der Injektion	Alle Proben nach 24 Stunden flüssig
2	3^h 35'	6' " " "	
3	3^h 40'	11' " " "	
4	3^h 45'	16' " " "	
5	3^h 50'	21' " " "	
6	3^h 53'	23' " " "	

Es war ein naheliegender Gedanke, das Hirudinblut unter dem Mikroskope zu betrachten. Ich habe dies sowohl in gewöhnlicher Weise gemacht, indem ich einen Tropfen des ungerinnbaren Blutes auf den Objektträger brachte und mit dem Deckglas bedeckte (ohne zu verdünnen, wie es Sackur tat), oder, indem ich mich der Hollundermarkmethode von J. Arnold bediente. Ich ließ dann das Blut vom Hollundermarkplättchen aufsaugen, das auf einem an seinen Rändern vaselinierten

Deckgläschen lag. Nachdem das Plättchen beschickt war, wurde es auf den hohlen Objektträger gebracht; so hielt sich das Blut lange Zeit beobachtungsfähig.

Am Hirudinblut fiel nun vor allem eine sehr geringe Geldrollenbildung auf, die größte Menge der roten Blutkörperchen schwamm isoliert in der Blutflüssigkeit umher, die Blutkörperchen selbst zeigten sich kaum verändert, es kam nach einiger Zeit fast an allen zu Stechapfel- und Morulaformen, man sah auch Blutplättchen in nicht geringer Zahl, aber niemals konnte ich Fibrinfäden entdecken. An den weißen Blutzellen war nichts auffallend Charakteristisches, etwa für Hirudinwirkung Spezifisches, woran man sie zu diagnostizieren imstande wäre.

Ich kann an dieser Stelle gleich das mikroskopische Bild schildern, das ich beobachten konnte, wenn diesem ungerinnbar gemachten Blute Gelatine zugesetzt wurde. Es stimmt genau mit dem Bilde überein, das uns SACKUR von dem normalen Blute nach Gelatinezusatz entworfen hat. Dort, wo der Gelatinetropfen einfließt, kommt sofort eine starke Strömung in die Blutzellen, in wenigen Augenblicken sind die roten Blutkörperchen zu mehr als ihrem doppelten Volumen aufgequollen, in Mengen von 30—40 klumpen sie sich aneinander und bilden grobe Schollen und Balken, die ich am ehesten in ihrer äußeren Form mit den Kernen der Knochenmarksriesenzellen vergleichen möchte. Das Herangezogenwerden und Verkleben immer neuer quellender roter Blutzellen an die groben verklumpten Balken ist stets sehr schön zu verfolgen. Ich stimme vollkommen mit SACKUR[1]) überein, daß man den Eindruck hat, die Erythrocyten konglutinierten, sie würden förmlich „zusammengeleimt", dabei fließen ihre Zellleiber anscheinend größtenteils ineinander.

Für diese vorwiegend mechanische Wirkung scheint mir auch zu sprechen, daß man ganz dasselbe Bild wie mit Gelatine auch mit Gummi arabicum bekommen kann. Auch dieses, dem Hirudinblut unter dem Deckgläschen zugesetzt, macht dieselben Bilder des Aufquellens und Verklebens, wie ich mich mehrmals überzeugt habe.

Versuche mit Hirudin und nachfolgender intravenöser Gelatineinjektion.

Das Hirudin sowie die Gelatinelösung wurden durch die Venenkanüle eingespritzt, das Blut stets beiden Karotiden entnommen, und zwar niemals mehr wie 2—3 Proben einer und derselben Kanüle, um die Gefahr der Gerinnselbildung innerhalb der Kanüle möglichst auszuschließen. Injiziert wurden zwei verschiedene Gelatinesorten. Ich begann mit der jetzt fast allgemein angewendeten Gelatina sterilisata MERCK, die bekanntlich in Tuben zu 40 g, entsprechend 4 g

1) SACKUR, l. c.

Gelatine, in den Handel gebracht wird. Diese Gelatinelösung ist bei gewöhnlicher Temperatur (Zimmertemperatur) flüssig. Anfangs injizierte ich nach Angabe der Autoren 0,8 g Gelatine pro Kilogramm Tier und bekam folgendes Resultat:

Kaninchen X. Gewicht 1375 g. Normales Blut entnommen 3^h 16'; gerinnt 3^h 25' bis 27'. Hirudin 0,028 (= 7 ccm Lösung) 3^h 16½'.

No. d. Probe	Zeit	Entnommen nach	Bemerkungen
1	3^h 17'	1' nach der Hirudininjektion	Die Proben sind
2	3^h 20'	4' " " "	nach 24 Std. flüssig
		3^h 20' bis 3^h 22' 12½ ccm Gelatine Merck intravenös.	
1	3^h 23'	1' nach Gelatine, 7' nach Hirudin	Alle Proben nach
2	3^h 25'	3' " " 10' " "	24 Stunden flüssig
3	3^h 30'	8' " " 15' " "	geblieben (zeigen
4	3^h 35'	13' " " 20' " "	die gleich zu schil-
5	3^h 40'	18' " " 25' " "	dernde Schichtung)

Ich wiederholte diesen Versuch mehrmals, stets mit dem gleichen Resultate; ich injizierte statt 0,8 g pro Kilogramm Tier in mehreren Versuchen eine halbe Tube der Merckschen Gelatine = 20 ccm oder 2 g Gelatine. Stets fand ich dasselbe: Sowohl das Hirudinblut allein, wie die Blutproben, die nach Injektion von Gelatine entnommen wurden, blieben flüssig. Auf die Wiedergabe der Protokolle kann ich verzichten, da sie dem obigen gleichlauten und kein weiteres Interesse haben.

Den gleichen Versuch machte ich mit gewöhnlicher käuflicher Gelatine in 2-proz., dann in 5-proz. und 10-proz. Lösung, und zwar auch hier beginnend mit 0,8 g pro Kilogramm Tier, später, wie bei der Merckschen Gelatine, mit größeren Mengen, und da war das Resultat der Versuche ein wesentlich anderes. Die ersten Proben nach der Hirudineinspritzung blieben wie gewöhnlich flüssig, und zwar auch nach 24 Stunden. Die nach der Gelatineinjektion entnommenen Blutmengen zeigten ungefähr von der 5. Minute ab eine deutliche, rasch zunehmende Schichtung, d. h. man sah, daß sich die zelligen Bestandteile am Boden des Reagenzröhrchens anhäuften und über ihnen stand eine klare, durchsichtige Flüssigkeitsschicht, die nach und nach erstarrte. Die Erstarrung erfolgte verschieden rasch, je nach der Menge der injizierten Gelatinelösung, so daß z. B. bei 0,8 g pro Kilogramm Tier 1½—2 Stunden vergingen, während bei 1½—2 g pro Kilogramm schon nach ½ Stunde, einige Proben schon nach ¼ Stunde starr wurden. Als Beispiel führe ich den Versuch Kaninchen XV (vgl. p. 20) an.

Die erwähnte Schichtung der Blutproben zeigt sich übrigens in gleicher Weise nach der Einspritzung von Gelatine Merck; auch hier sieht man je nach der Menge der injizierten Gelatine früher oder später (¼—½ Std.) die festen Blutelemente zu Boden sinken und darüber

Kaninchen XV. Gewicht 1770 g. Blutentnahme 3^h 30'; geronnen in 10'. Hirudininjektion 3^h 31', 0,036 = 9 ccm Lösung.

No. d. Probe	Zeit	Entnommen nach	Bemerkungen
1	3^h 33'	2' n. d. Hirudininj.	Die Hirudinproben
2	3^h 36'	5' " " "	blieben alle am an-
3	3^h 40'	9' " " "	deren Tage flüssig
	5-proz. Gelatineinjektion 30 g (in 5').		
1	3^h 46'	15' n. d. Hirudininj.	Die Gelatineproben
2	3^h 50'	19' " " "	zeigt. nach 1/2 Std. be-
3	3^h 53'	22' " " "	ginnende Schichtg.,
4	3^h 55'	24' " " "	um 6^h, also ca. 2 Std.
5	4^h 00'	29' " " "	p. inj. waren alle starr

das klare Plasma, das aber auch nach längerer Zeit (12—24 Std.) flüssig bleibt.

Es ist selbstverständlich, daß ich auch diese Proben unter dem Mikroskope betrachtete. Das Bild war, was ja nicht weiter wunderbar ist, identisch dem früher geschilderten: verklumpte, verklebte, verquollene Blutschollen; die Gelatine hatte eben auch innerhalb des Tierkörpers als „Blutkörperchenleim" gewirkt.

Für die am meisten bei den vorgenannten Versuchen auffallende Erscheinung, daß bei der Gelatine MERCK das Blut flüssig bleibt, bei der unreinen, gewöhnlichen käuflichen aber eine Erstarrung eintritt, scheint die Erklärung eine sehr naheliegende zu sein. Erstere ist eben bei Körper- und Zimmertemperatur flüssig, letztere erstarrt aber bei der genannten Temperatur. Man könnte also vermuten, daß das Blut nach Injektion käuflicher Gelatine gar nicht wirklich g e r i n n e, sondern daß die Gelatine im Blute nur e r s t a r r e. Dieser Einwand, den sich schon DASTRE und FLORESCO, die das Phänomen der Schichtung auch sahen, selbst gemacht haben, läßt sich sehr einfach dadurch widerlegen, daß man die Reagenzröhrchen, sofort nachdem das Blut aufgefangen ist, ins Wärmebad bei 38° C stellt. Tut man dies, und ich habe die Probe mehrmals wiederholt, so tritt die Erstarrung in der gleichen Weise ein, wie bei Zimmertemperatur.

Die Versuche, auf intravenösem Wege den Antagonismus zwischen Gelatine und Hirudin zu prüfen, führten also zu dem Ergebnis, daß die Wirksamkeit der Erstarrungsfähigkeit des injizierten Mittels parallel geht. Die bei Zimmertemperatur flüssige MERCKsche Gelatine führt wohl zur Konglutinierung der zelligen Elements des Blutes, aber nicht zur Gerinnung, die unreine Gelatine hingegen macht die Blutzellen sowohl konglutinieren als das Plasma erstarren. (Ob wir dies eine echte Gerinnung nennen dürfen, bleibt fraglich.) Diese merkwürdige Differenz bei Anwendung der beiden Gelatinesorten mußte unser ganzes Interesse auf die zu gewinnenden Resultate bei subkutaner Anwendung lenken.

Versuche mit Hirudin und subkutaner Gelatineinjektion.

Die Frage, ob die Gelatine bei subkutaner Applikation überhaupt in den Kreislauf gelangt, ja selbst ob dies bei intraperitonealer Injektion der Fall sei, wurde von manchen Forschern zwar geleugnet, ist aber jetzt wohl zu Gunsten der Resorption entschieden. Man kann sich durch die Autopsie des Tieres, und auch ich habe dies wiederholt getan, davon überzeugen, daß an der Einspritzungsstelle nichts mehr von der Gelatine zu finden ist. Wenn man z. B. unter die Tierhaut ein Gelatinedepot setzt, das sich durch einen deutlichen Buckel nach der Einspritzung markiert, und diese Vorwölbung ist nach 24 Stunden verschwunden, so muß die Gelatine sich zum mindesten verteilt haben, und wenn sie bei der Sektion nicht mehr zu sehen ist, so ist eine Resorption nicht wegzuleugnen. Allerdings muß man, wie ich konstatieren muß, sehr vorsichtig sein. Ich habe öfters bei meinen Kaninchen eine größere Menge Gelatine unter die Rückenhaut eingespritzt (z. B. 50—60 ccm) und war dann, besonders anfangs, wo ich keine Massage der deponierten Gelatine machte, sehr erstaunt, am anderen Tage **am Bauche** des Tieres einen oder mehrere große Buckel vorzufinden, welche sich bei näherer Untersuchung als große Gelatinemengen herausstellten. Die Gelatine hatte sich, der Schwere folgend, dem subkutanen Gewebe entlang an die tiefste Stelle gesetzt und fand sich dort vor. Es scheiterten daher meine ersten Versuche der subkutanen Applikation an der offenbar zu geringen spontanen Resorption, und erst nachdem ich das Gelatinedepot ca. 10 Minuten kräftig massiert hatte, oder wenn ich, was allerdings für das Tier sehr schmerzhaft ist, intramuskulär injizierte, fielen meine Versuche positiv aus.

Daß die Gelatine resorbiert wird, soll übrigens nach v. Boltenstern auch dadurch festgestellt sein, „daß sie als solche wieder ausgeschieden wird, zum Teil durch den Harn, während der andere Teil im Körper verbrannt wird“. Vielleicht auch wird nicht in allen Fällen Gelatine wieder ausgeschieden. Lewandowski beobachtete in einem Falle, „daß ein Pat. nach 2 Injektionen von je 1 g Gelatine dauernd Spuren von Leim ausschied, nachgewiesen durch den Niederschlag, welcher nach Tanninzusatz oder durch Kochen mit Essigsäure nach Sättigung mit Kochsalzlösung auftritt“. Für die Nachprüfung der nun zu schildernden Versuche möchte ich auf die oben erwähnte, länger dauernde künstliche Verteilung der Gelatine mit Massage besonders aufmerksam machen, weil man sonst, wie es auch mir anfangs ging, nur zweifelhafte oder negative Resultate erhalten wird. Auch die Einhaltung der Zeitintervalle zwischen Gelatineeinspritzung und Hirudininjektion ist von Wichtigkeit, da vielleicht das Blut erst eine bestimmte Menge Gelatine aufgenommen haben muß, ehe sich der Antagonismus der beiden Substanzen in eklatanter Weise äußert.

Die Versuche gelingen dann da am besten, wenn die Hirudinlösung frisch bereitet ist, eine mehrere Tage aufbewahrte Lösung verliert an Wirksamkeit.

Zuerst versuchte ich, die Gelatinewirkung zu prüfen, indem ich Blut durch Hirudin ungerinnbar machte und gleich nach der Hirudininjektion Gelatine subkutan einspritzte.

Ich begann auch in dieser Versuchsreihe mit der vielfach als ausreichend angegebenen Menge von 0,8 g auf 1 kg Tier.

Um den Versuchsfehler auszuschalten, der durch eventuelles Zurückbleiben von Blutgerinnseln in der Kanüle sich hätte einstellen können, wurden bei allen Subkutanversuchen die ersten 3—4 Proben der einen Kanüle, die 5. Probe aber der anderen, frischen, in die zweite Carotis eingeführten Kanüle entnommen. Wie zu erwarten war, fielen diese Versuche nicht beweisend aus. Hirudin wirkt ja nur sicher gerinnungshemmend während der ersten 30 Minuten, und bis zur Resorption der Gelatine vergeht immerhin eine längere oder kürzere, jedenfalls nicht genau bestimmbare Zeit. Trotzdem konnte in einigen Versuchen bei den Blutproben, welche in der 15. bis zur 30. Minute nach der Hirudininjektion entnommen waren, beginnende Gerinnung nachgewiesen werden, was bei den Kontrolltieren mit Hirudineinspritzung allein, wenn die genau gleiche Menge injiziert wurde, niemals der Fall war.

Ich erhielt z. B. folgendes Resultat:

Kaninchen XVIII. 1550 g. Normales Blut entnommen 4^h 28'; gerinnt von 4^h 35' bis 40'. Hirudin 0,032 (= 8 ccm Lösung) 4^h 29'.

No. d. Probe	Zeit	Entnommen nach	Bemerkungen
1	4^h 31'	2' nach Hirudininjektion	Alle Hirudinproben blieben nach 24 Stunden flüssig
2	4^h 33'	6' „ „	
3	4^h 36'	8' „ „	
Subkutane Injektion von 25 ccm käuflicher Gelatinelösung (5 Proz. = 1,25 g Gelatine) 4^h 37' bis 4^h 39'.			
1	4^h 41'	2' nach Gelatine, (12' nach Hirudin)	Probe 1—3 der Gelatineproben blieben ebenfalls flüssig. Proben 4 und 5 zeigten um 8^h abends beginnende Gerinnung, am anderen Morgen waren sie erstarrt
2	4^h 44'	5' „ „ (15' „ „)	
3	4^h 48'	9' „ „ (19' „ „)	
4	4^h 52'	13' „ „ (23' „ „)	
5	4^h 55'	16' „ „ (26' „ „)	

Ich will gleich vorwegnehmen, daß ich eine solche Andeutung einer Gerinnung bei Injektion von Merckscher Gelatine gleich nach der Hirudineinspritzung nie fand.

Eine sicher beweisende Beschleunigung der Gerinnung durch Gelatine, sowie eine deutliche, immer mehr zu Tage tretende Differenz zwischen Gelatina sterilisata und der käuflichen gewöhnlichen Gelatine bekam ich aber erst, als ich die Gelatine vor der Hirudinlösung sub-

kutan injizierte und besonders als ich die Mengen, welche injiziert wurden, steigerte.

Ich stelle zunächst folgende 2 Versuche einander gegenüber:

Kaninchen XXII. Gewicht 1600 g. 3ʰ 20′ normales Blut; gerinnt in 7′. 3ʰ 25′ 25 ccm 10-proz. Gelatine (= 2,5 g gelöst unrein) subkutan, 3ʰ 50′ 0,036 g (= 9 ccm Lösung) Hirudin eingespritzt:

No. d. Probe	Zeit	Entnommen nach	Bemerkungen
1	3ʰ 55′	30′ nach Gelatine, 5′ nach Hirudin	Probe 1 nach 24 Std. flüssig.
2	4ʰ 00′	35′ „ „ 10′ „ „	Proben 2—5 zeigen um 5ʰ beginnende Gerinnung (auch Probe 5, frisches Röhrchen!) um 6ʰ alle fest geronnen
3	4ʰ 05′	40′ „ „ 15′ „ „	
4	4ʰ 10′	45′ „ „ 20′ „ „	
5	4ʰ 15′	50′ „ „ 25′ „ „	

Der gleiche Versuch mit Gelatina sterilisata Merck lautet:

Kaninchen XXI. Gewicht 1510 g. 3ʰ 15′ natives Blut, geronnen in 8′. 3ʰ 20′ 25 ccm Gelatina Merck (= 2.5 ccm gelöst) subkutan, 3ʰ 40′ 0,03 (= 7,5 ccm Lösung) Hirudin:

No. d. Probe	Zeit	Entnommen nach	Bemerkungen
1	3ʰ 42′	22′ nach Gelatine, 2′ nach Hirudin	Alle Proben nach 16 Stunden noch flüssig!
2	3ʰ 45′	25′ „ „ 5′ „ „	
3	3ʰ 50′	30′ „ „ 10′ „ „	
4	3ʰ 55′	35′ „ „ 16′ „ „	
5	4ʰ 00′	40′ „ „ 20′ „ „	
6	4ʰ 05′	45′ „ „ 25′ „ „	

Nicht bei allen in gleicher Weise angestellten Versuchen ist die Differenz so eklatant, wie in den beiden angeführten. Es trat mitunter in den mit Mercks Gelatine angestellten Proben nach 5—7 Stunden (in den Blutproben 4—6) leichte Gerinnung auf, die bis zum anderen Morgen stärker wurde, manchmal auch zur Erstarrung führte. Vor der 5. Stunde aber sah ich diese Gerinnsel nie, während nach der gleichen Menge gewöhnlicher Gelatine die Gerinnung meist nach 1 bis 3 Stunden vollendet war. Nur die erste (1 Minute nach Hirudininjektion) entnommene Probe, einige Male auch die 2. (3—5′), blieben stets flüssig. Die gerinnungshemmende Wirkung des Blutegelextraktes kam da offenbar noch voll zur Geltung.

Es ist wohl überflüssig, alle Versuche anzuführen, die ich anstellte, um die beste Zeit und die nötige Menge der wirksamen Gelatine auszuprobieren. Die sichersten Resultate erhielt ich, wenn die Gelatine 3½—4 Stunden vor dem Hirudin eingespritzt wurde, und wenn sie mindestens 4 g pro Kilogramm Tier betrug. Es erscheint diese Menge enorm im Vergleich zu den beim Menschen therapeutisch empfohlenen und angewandten Gelatinemengen. Mir kam es aber auch auf keine therapeutischen Wirkungen an, ich arbeitete, wenn ich so sagen darf, am künstlich hämophil gemachten Tiere, und der Zweck meiner Arbeit war nur, den Antagonismus zwischen den gerinnungshemmenden Hirudin

und der Gelatine festzustellen, um dadurch die oft angezweifelte Wirksamkeit der Gelatine zu beweisen.

Arbeitete ich nun mit vorgenannten Mengen und Zeiten, so erhielt ich folgende Befunde (ich vergleiche wieder unreine Gelatine mit Gelatina sterilisata):

Kaninchen XXX. Gewicht 1620 g. 1^h $1^1/_2$ Tuben MERCK-Gelatine (= 6 g Gelatine) subkutan. 4^h 0,036 (= 9 ccm) Hirudin:

No. d. Probe	Zeit	Entnommen nach	Bemerkungen
1	4^h 02'	2'	12^h nachts alle flüssig
2	4^h 05'	5'	
3	4^h 10'	10'	
4	4^h 15'	15'	
5	4^h 20'	20'	
6	4^h 25'	25'	

Im Gegensatz dazu:

Kaninchen XXXIV. Gewicht 1300 g. $^3/_4 1^h$ 60 ccm 10-proz. unreine Gelatine (= 6 Gelatine). 3^h 07' 0,026 Hirudin (= $6^1/_2$ ccm):

No. der Probe	Zeit	Entnommen nach	Bemerkungen
1	3^h 10'	3'	4^h 15' beginnend } 7^h fest
2	3^h 15'	8'	} 5^h 30' „
3	3^h 20'	13'	um 4^h 15' fest geronnen
4	3^h 25'	18'	
andere { 5	3^h 30'	23'	
Carotis { 6	3^h 35'	28'	

oder

Kaninchen XXXV. Gewicht 1440 g. $^3/_4 1^h$ 60 ccm 10-proz. Gelatine unrein. 4^h 23' Hirudin 0,03 ($6^1/_2$ ccm):

No. d. Probe	Zeit	Entnommen nach	Bemerkungen
1	4^h 25'		5^h 10' geronnen
2	4^h 30'		
3	4^h 35'		4^h 50' geronnen
4	4^h 40'		
5	4^h 45'	frische Kanüle	5^h 10' geronnen
6	4^h 50'	andere Carotis	

Es gelingt also, durch meine Versuchsanordnung nachzuweisen: 1) daß die Gelatine zweifellos eine gerinnungsbefördernde Wirkung hat, und 2), daß der bei Zimmertemperatur flüssigen Gelatina sterilisata eine geringere Wirkung zukommt, als der unreinen, für gewöhnlich starren Gelatine. Es bleibt die Frage zu beantworten: Wie ist dieser Unterschied der Wirksamkeit zu erklären? und was für eine Vorstellung von der Art der Wirksamkeit der Gelatine können wir uns aus vorstehendem machen?

Auch hier darf ich nicht verschweigen, daß in einigen Versuchen mit der Gelatina sterilisata MERCK in Proben 3—6 (niemals in 1—2)

nach 5—6 Stunden Gerinnselbildung auftrat, die stets sehr langsam zunahm, so daß erst nach 4—6 weiteren Stunden die Gerinnung komplett wurde. In eklatanten Fällen — ich habe von jeder Reihe fast 2 Dutzend untersucht — verliefen die Versuche so, wie sie oben einander gegenübergestellt wurden.

Die erste Frage beantwortet sich relativ einfach. Der Grund liegt wahrscheinlich in dem großen Gehalt der Gelatina sterilisata MERCK an Gelatosen. Zur Abspaltung dieser aus der Gelatine muß es ja bei der Art der Darstellung kommen. Wie aus dem jeder Tube beigegebenen Prospekte hervorgeht, wird die Gelatine folgendermaßen dargestellt [1]:

„Knochen und Bindegewebe notorisch gesunder, unter Kontrolle eines beamteten Tierarztes geschlachteter Kälber werden mehrere Stunden im Autoklaven erhitzt und von da ab unter der strengsten aseptischen Vorsichtsmaßregel behandelt. Nach Kochsalzzusatz wird die Lösung neutralisiert, filtriert und in Glasröhren abgefüllt, welche evakuiert, zugeschmolzen und aufs sorgfältigste durch mehrfaches Erhitzen im Autoklaven sterilisiert werden. Nach dem Sterilisieren werden die Röhren noch eine Reihe von Tagen bei Brüt- und Zimmertemperatur auf Sterilität beobachtet.“

Dieses Erhitzen im Autoklaven ist eine der sichersten Methoden, um aus der Gelatine ihre Spaltungsprodukte, die Gelatosen, zu gewinnen (s. Untersuchungen von DASTRE und FLORESCO p. 9). Gelatosen aber haben, wie vielfach festgestellt wurde (HAMMARSTEN u. a.), gerade die entgegengesetzte Wirkung, sie verlangsamen die Blutgerinnung.

Auch BRAT [2]), welcher mit Gluton (einer reinen Gelatose) arbeitete, fand, daß „die Wirkung der Gelatine mit der des Peptons qualitativ identisch ist“, das heißt die Blutgerinnung aufhebt resp. verlangsamt. Seine Tierversuche, welche die Vermehrung der Fibrinausscheidung dartun sollen, sind schon in der Methode anfechtbar und auch die von ihm gegebenen Abbildungen der gewonnenen Gerinnsel weisen für mich keine auffallende Differenz auf.

Um so schwieriger ist die Beantwortung der zweiten Frage. Wir müssen da meiner Ansicht nach die Wirkung bei lokaler (intravenöser) Applikation von der bei subkutaner trennen. Beim Kontakt von Gelatine mit dem Blute spielt zweifellos die unter dem Mikroskope

---

1) Die vorbeschriebenen Versuche wurden mit einer Gelatina sterilisata (MERCK) angestellt, welche, wie erwähnt, bei Zimmertemperatur flüssig ist. Nach einer mir zugekommenen Mitteilung der Fabrik bringt dieselbe jetzt sterile Gelatine in den Handel, welche bei derselben Temperatur erstarrt. Mit dieser habe ich keine Versuche gemacht, kann daher kein Urteil über dieselbe abgeben.

2) BRAT, Berl. klin. Wochenschr., 1902, No. 49 u. 50.

zu verfolgende Quellung, Zusammenleimung, Konglutinierung eine Hauptrolle, und es ist wohl a priori verständlich, daß ein solches Verkleben der Blutkörperchen die Blutgerinnung befördern muß.

Die Wirkungsweise bei subkutaner Einverleibung wird nicht sicher erklärt werden können, so lange man nicht weiß, in welcher Form die Gelatine in den Kreislauf gelangt. Sollte sie als solche resorbiert werden (was nicht wahrscheinlich ist), so könnte ihr Vermögen, die Blutkörperchen zu konglutinieren, sich überall dort, wo Blut die normale Gefäßwand verläßt, oder die Zirkulation eine verlangsamte ist, besonders geltend machen. Vielleicht wird die Entdeckung Molls[1]) zur Lösung der Frage beitragen. Er fand, daß das Blut von Tieren, die mit wiederholten subkutanen Injektionen von Eiweißkörpern aller Art behandelt worden waren, neben Veränderungen der Eiweißkörper des Serums auch andere Gerinnungsverhältnisse zeigten; es fiel ihm auf, daß der Blutkuchen eines solchen Tieres viel fester war, als bei normalem Tier. Quantitative Untersuchungen ergeben nun, daß das Fibrinogen in einem solchen Blute im Vergleiche zu dem Fibrinogengehalte vor der Eiweiß(Gelatine)injektion sehr erheblich vermehrt war. Am intensivsten zeigte sich diese Erscheinung im Blute von Tieren, denen Gelatine subkutan verabreicht worden war. Die Zunahme war erst nach 12—24 Stunden konstatierbar und betrug gewöhnlich das Doppelte des ursprünglichen, normalen Fibrinogengehaltes.

Meine Versuchsanordnung wird zur Erklärung der Gelatinewirkung auf normales Blut nicht ohne weiteres herangezogen werden können, weil ich ja durch die vorhergehende Hirudininjektion das Fibrinferment im Blute unwirksam machte. Wenn das Blut bald wieder gerinnen soll, so muß das Ferment wieder frei werden oder hinzugefügt werden. Vielleicht läßt sich eine Erklärung meiner Resultate auf folgende Weise geben. Durch Pekelharing ist folgendes festgestellt worden: Trennt man im Blutegelblute, das spontan nicht gerinnt, durch Zentrifugieren das Plasma von den Blutkörperchen, behandelt die letzteren dann mit Wasser, so werden sie zerstört, das Zymogen des Fibrinfermentes wird frei, und fügt man diese Flüssigkeit jetzt dem Blutegelplasma zu, so tritt sofort Gerinnung ein. Die Rolle des Wassers in dem vorgenannten Versuche könnte in meinen Versuchen die Gelatine spielen. Vielleicht weisen die mikroskopischen Befunde auf eine Beeinflussung der Blutkörperchen durch Gelatine hin und vielleicht würde so dem Blute, das kein Fibrinferment mehr besaß, wieder solches resp. dessen Zymogen zugeführt. Vielleicht geschieht dies auch bei der Anwendung der Gelatine zu therapeutischen Zwecken, und man könnte dann annehmen, daß nicht nur Fibrinogen (Moll l. c.), sondern auch das Fibrinferment dem Blute zugeführt resp. neugebildet wird. Selbst-

1) Moll, Wien. klin. Wochenschr., 1903, No. 44, p. 1215.

verständlich kommt dieser Erklärung vorläufig höchstens der Wert einer Hypothese zu.

Darstellung wirksamer, steriler Gelatine.

Da aus meinen Versuchen erhellt, daß die im Autoklaven sterilisierte und dadurch sicher keimfrei gemachte Gelatine infolge ihres Reichtums an Gelatosen weniger wirksam ist, als die gelatosefreie, so handelte es sich darum, eine sicher keimfreie Gelatine an ihre Stelle zu setzen. Ich brauchte nicht lange nach einer solchen zu suchen. Paul Krause[1]) hat nicht nur nachgewiesen, daß in den meisten Fällen, welche an Tetanus nach Gelatineeinspritzung gestorben waren, die Gelatine gar nicht oder höchst mangelhaft sterilisiert war, sondern er gab auch ein Verfahren an, das ein einwandsfreies Sterilisieren der Gelatine garantiert. Nach zahlreichen, hier nicht weiter ausgeführten Versuchen kann ich auch behaupten, daß diese „Krausesche Gelatine“, welche am Menschen ohne Gefahr anwendbar ist, sich auch im Tierexperimente wirksam erwies. Allerdings ist ihr die gewöhnliche, rohe Gelatine an Wirksamkeit überlegen. Eine geringe Einbuße der gerinnungsbefördernden Eigenschaften wird man wohl bei jeder Sterilisation in Kauf nehmen müssen. Das Krausesche Verfahren lautet wörtlich:

„1—5 g bester Gelatina alba werden in etwa 40° C warmer, steriler, 0,5-proz. Kochsalzlösung vollständig aufgelöst, darauf in den Dampftopf in strömenden Dampf von 100° C $^1/_2$ Stunde gebracht; am zweckmäßigsten erscheint es mir, die Gelatine von Anfang an in einer weithalsigen Flasche mit eingeschliffenem Glasstöpsel aufzubewahren und zu sterilisieren. Die Sterilisation wird an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je $^1/_2$ Stunde wiederholt; es ist darauf zu achten, daß der Dampf stets die Temperatur von 100° C habe, ehe die Gelatine in den Dampftopf gesetzt wird. Nach der 3. Sterilisation wird jede Gelatine kulturell und mittels Tierversuches auf ihre Sterilität geprüft.

Wird an Stelle der sauren Gelatine eine alkalische vorgezogen, was entschieden Vorteile bietet, da die schwach alkalisch gemachte Gelatine schneller und schmerzlos resorbiert wird, so empfiehlt sich die Alkalisierung mittels $^1/_{10}$ Normalnatronlauge oder Sodalösung vor der ersten Sterilisation vorzunehmen. Wird die Gelatine danach trübe, so kann sie, wenn es gewünscht wird, durch wiederholte Filtration oder Klärung mittels Eiweißlösung (mit kurzem Aufkochen) und nachfolgender Filtration sehr leicht wasserklar gemacht werden. Nach der letzten Sterilisation wird der Stöpsel der Flasche mit sterilem Pergamentpapier fest verbunden; die Gelatinelösung ist monatelang haltbar.“

Die nach der angegebenen Methode sterilisierte Gelatine enthält wenig Gelatosen und erstarrt bei Zimmertemperatur.

---

1) Krause, P., Berl. klin. Wochenschr., 1902, No. 29.

Zur Prüfung der Sterilität habe ich einige Tierversuche gemacht. Aus dem hygienischen Institute bekam ich durch die Güte des Assistenten Herrn Dr. MARSCHALL virulente, frisch angelegte Tetanuskulturen. Ihre Wirksamkeit wurde bei 2 Meerschweinchen und 2 Kaninchen ausprobiert. dann setzte ich vor dem Sterilisieren der Gelatine in unserer Apotheke eine frische Agarkultur meines Tetanus hinzu. und nach Ablauf der vorgeschriebenen 5 Tage injizierte ich wieder 2 Kaninchen und ebenso viele Meerschweinchen mit einigen Kubikcentimetern der Gelatine. die in warmem Wasser bis zur Verflüssigung erwärmt worden war. Die Tiere zeigten keine Reaktion.

Die KRAUSEsche Methode der Sterilisation erscheint mir durchaus empfehlenswert, da sie nach meinen Tierexperimenten die gerinnungsbefördernde Wirkung der Gelatine nicht zerstört.

Schlußsätze.

Die Gelatine hat eine die Blutgerinnung beschleunigende Wirkung, die sich im Tierexperimente durch den Antagonismus gegen das gerinnungshemmende Hirudin einwandsfrei nachweisen läßt.

Zur lokalen Applikation kann wohl die bei Zimmertemperatur starre, wie die gelatosenreiche, bei dieser Temperatur flüssige „Gelatina sterilisata" Anwendung finden, da ihre Wirkung nach SACKUR eine wesentlich physikalische, Blutkörperchen konglutinierende ist.

Zur subkutanen Anwendung empfiehlt sich die gewöhnliche, erstarrende Gelatine vor der weniger wirksamen flüssigen „Gelatina sterilisata".

Die Sterilisation der Gelatine hat nach der Methode von P. KRAUSE zu geschehen, d. h. an 5 aufeinanderfolgenden Tagen bei 100° C im Dampftopf je ½ Stunde lang.

Diese Art der Sterilisation genügt, hebt aber weder das Erstarrungsvermögen noch die Wirksamkeit der Gelatine auf.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 2725




Photomount
Pamphlet
Binder
Gaylord Bros. Inc.
Makers
Stockton, Calif.
PAT. JAN. 21, 1908
F91 Kaposi, H,
K17 Hat die Gelatine einen
1904 Einfluss auf die Blut-
gerinnung?
71055
NAME
DATE DUE